

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-27121

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 239/54				
A 6 1 K 31/505	ABF			
	ABM			
	ACD			
			C 0 7 D 239/ 54	B
		審査請求 未請求 請求項の数 2	FD (全 9 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-187934	(71) 出願人	000231109 株式会社ジャパンエナジー 東京都港区虎ノ門二丁目10番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)7月19日	(72) 発明者	磯部 義明 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式 会社ジャパンエナジー内
		(72) 発明者	片桐 利真 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式 会社ジャパンエナジー内
		(72) 発明者	梅沢 順子 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式 会社ジャパンエナジー内
		(74) 代理人	弁理士 並川 啓志 最終頁に続く

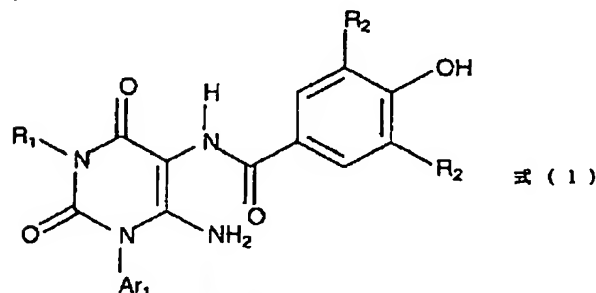
(54) 【発明の名称】 新規なウラシル誘導体及びそれを有効成分とするアレルギー疾患治療薬

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (1) ;

【化1】

又はI型とIV型の混合型アレルギーに対して、有用なアレルギー疾患の治療薬となる。



(式中、Ar₁は、置換または未置換のフェニル基を表わし、R₁は、低級アルキル基又はベンジル基を表わし、R₂は、低級アルキル基を表わす) で表わされるウラシル誘導体及びその薬理上許容される塩、並びに該化合物を有効成分とするアレルギー疾患治療薬。

【効果】 本発明のウラシル誘導体は、I型及びIV型のアレルギーのそれぞれを抑制する生理活性を有し、特に、IV型アレルギーの寄与が大きいI型のアレルギー

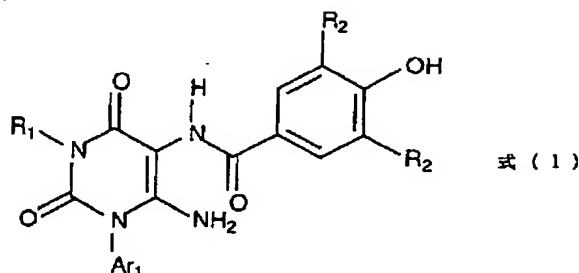
(2)

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

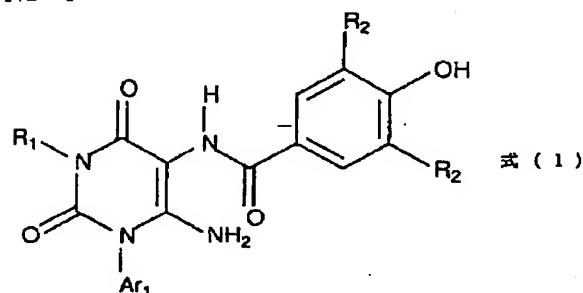
【化1】



(式中、Ar₁は、置換または未置換のフェニル基を表わし、R₁は、低級アルキル基又はベンジル基を表わし、R₂は、低級アルキル基を表わす)で表わされるウラシル誘導体及びその薬理上許容される塩。

【請求項2】 一般式(1)

【化2】



(式中、Ar₁は、置換または未置換のフェニル基を表わし、R₁は、低級アルキル基又はベンジル基を表わし、R₂は、低級アルキル基を表わす)で示されるウラシル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有してなるアレルギー疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なウラシル誘導体及びこのウラシル誘導体を有効成分とするアレルギー疾患治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】アレルギーにはタイプⅠからⅣまで4つの型がある。いわゆるアレルギー疾患はⅠ型とⅣ型の関与が大きいのだが、市場にある薬物はいずれもⅠ型アレルギーの治療薬であり、Ⅳ型に対しては、ほとんど効果がない(日薬理誌、89、55-62、1987を参照)。Ⅳ型アレルギーは細胞免疫であり、液性免疫のⅠ型アレルギーとは作用機構が全く異なる(蛋白質・核酸・酵素、36、839-847、1991を参照)。なお、アレルギーは、上記の免疫反応に起因し、患部に炎症反応が引き起こされる疾患である。これらの炎症疾患においては、アラキドン酸の5-リポキシゲナーゼによる代謝産物のロイコトリエン類や活性酸素種など、種々の因子が、深く関与していることが知られ

てきた。

【0003】アレルギーの中で、例えばアトピー性皮膚炎の治療には、抗ヒスタミン剤を始めとするⅠ型アレルギー薬或はステロイドが用いられている。現状では、Ⅰ型アレルギー薬が単剤で著効を示す症例は少ないが、一方、ステロイドは、Ⅰ型並びにⅣ型両方に対して有効であるため、臨床で著効を示す。そのため、大多数の患者ではⅠ型アレルギー薬とステロイドとの併用に頼らざるをえないというのが現状である。Ⅰ型アレルギー薬の効果が不十分である理由として、Ⅳ型アレルギーの関与が考えられる。すなわち、真性Ⅰ型アレルギー患者は成人では3割、子どもでは7割であり、残りの患者はⅣ型あるいはⅠ型とⅣ型の混合型であるので、Ⅰ型アレルギー薬の単剤では十分な効果が臨床で現れない。また、慢性気管支炎、喘息などの気道性疾患においても、気道炎症時にⅣ型アレルギーの寄与が取り上げられている。すなわち、気道の炎症部位への細胞障害性T細胞や好中球の浸潤がⅣ型アレルギーによると解釈される。

【0004】上記する理由から、Ⅰ型とⅣ型の混合型、或はⅣ型アレルギーの寄与が大きなアレルギー疾患には、Ⅰ型並びにⅣ型両方に対して有効であるステロイドが併用投与されるが、周知のごとくステロイドは副腎退縮、骨粗しょう症など多様な副作用を持っているため、長期或は連続的な投与に適していない。従って、Ⅰ型とⅣ型の両方に有効な非ステロイド性の化合物は、広範なアレルギー疾患に対する優れた治療薬となりうる可能性があり、その開発が望まれている。

【0005】なお、Ⅰ型とⅣ型の両方に有効な非ステロイド性の化合物として、既に、幾例かは提案されており、例えば、特開平5-194424号公報に開示する新規なピリミジン誘導体、即ち、3位及び1位の窒素原子に種々の炭化水素基の置換するピリミジン環原子団と、3位及び5位に低級アルキル基を置換する4位にヒドロキシル基を有するフェニル基とから構成される化合物、或は、特開平5-194424号公報に開示する新規なウラシル誘導体、即ち、3位及び1位の窒素原子に種々の炭化水素基の置換するウラシル環原子団と、3位及び5位に低級アルキル基を置換する4位にヒドロキシル基を有するフェニル基とから構成される化合物などを、本願出願人は既に提案している。

【0006】しかしながら、Ⅰ型とⅣ型の混合型、或はⅣ型アレルギーの寄与が大きなアレルギー疾患の治療薬として、より優れた効果を有する新規な非ステロイド性化合物の開発は、なお強く要望されている。特に、アトピー性皮膚炎や喘息などの慢性的アレルギー疾患において、経口投与に適し、且つ長期或は連続的な投与により適する非ステロイド性化合物の開発に対する要望は大きい。

【0007】

(3)

3

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の課題を解決するものである。即ち、本発明の目的は、このようなⅠ型アレルギー及びⅤ型アレルギーの双方に対して治療効果のある新規なアレルギー治療薬を提供することにあり、特に、経口投与に適し、且つ長期或は連続的な投与により適する新規な非ステロイド性の低分子量化合物を提供することにある。

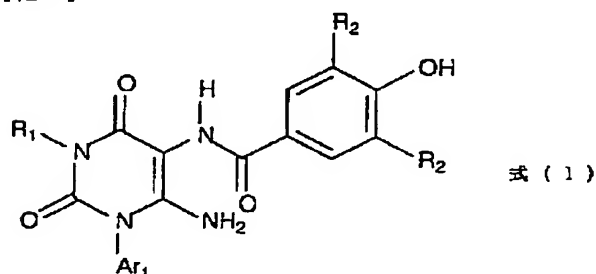
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、以上のよう

な課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記の一般式(1)に示されるウラシル誘導体及びその塩を得、この化合物がⅠ型アレルギー及びⅤ型アレルギーの双方に対して優れた効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明の新規な化合物は、一般式(1)

【化3】



(式中、Ar₁は、置換又は未置換のフェニル基を表わし、R₁は、低級アルキル基又はベンジル基を表わし、R₂は、低級アルキル基を表わす)で示されるウラシル誘導体及びその薬理上許容される塩にである。更には、本発明の治療薬は、該化合物を有効成分として含有してなるアレルギー疾患治療薬である。

【0010】上記の一般式(1)で表わされるウラシル誘導体を、更に詳細に説明する。該ウラシル誘導体は、3位及び1位の窒素原子に置換を有するウラシル環原子団と、3, 5-ジアルキル-4-ヒドロキシフェニル基との二つの環基により特徴付けられる。即ち、後述する製造工程により、前記の二つの環基をそれぞれ含む中間原料化合物を、アミド結合を形成して連結してなる化合物である。

【0011】当該ウラシル環の3位の窒素原子に置換する該基R₁において、低級アルキル基とは、炭素数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、iso-プロピル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、及びtert-ブチル基が挙げられ、メチル基がより好ましい。ベンジル基も、前記の低級アルキル基と同じく好ましい。

【0012】該ウラシル環の1位の窒素原子に置換する該基Ar₁において、置換フェニル基とは、ベンゼン環に低級アルキル基、低級アルコキシ基、或はハロゲン原

4

子が1個置換したフェニル基を意味する。また、その置換する位置は、該置換フェニル基のo-位、m-位、及びp-位の何れかを任意に選ぶことができる。p-位に選ぶ時、下記する当該ウラシル誘導体の製造する工程において立体障害とならず、容易に製造がなされ好ましい。なお、低級アルキル基は、炭素数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が好ましく、低級アルコキシ基も、炭素数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が好ましい。ハロゲン原子は、塩素原子、臭素原子、及びフッ素原子から選択することができる。より具体的には、p-位に、メチル基、メトキシ基、或はフッ素原子などが置換したフェニル基がより好ましい。

【0013】一方、該3, 5-ジアルキル-4-ヒドロキシフェニル基を構成する該アルキル基R₂においても、低級アルキル基とは、炭素数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、iso-プロピル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、及びtert-ブチル基が挙げられ、分枝鎖状のアルキル基がより好ましく、tert-ブチル基が更に好ましい。

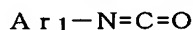
【0014】本発明のウラシル誘導体において、該ウラシル誘導体を特徴付ける、3位及び1位の窒素原子に置換を有するウラシル環原子団と、3, 5-ジアルキル-4-ヒドロキシフェニル基との二つの環基を、それぞれ上記する好適な範囲より選択すると、より好ましい化合物となる。本発明において、より好適な化合物の一例として、該3, 5-ジアルキル-4-ヒドロキシフェニル基を構成する該アルキル基R₂にtert-ブチル基を選択し、ウラシル環の1位の窒素原子に置換する該基Ar₁にフェニル基又はp-位にメチル基、メトキシ基、或はフッ素原子などが置換したフェニル基を選択する化合物の群に大別される、6-アミノ-5-(3, 5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-3-メチル-1-フェニルウラシル、6-アミノ-5-(3, 5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルウラシル、6-アミノ-5-(3, 5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ウラシル、6-アミノ-5-(3, 5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-(4-メトキシフェニル)-3-メチルウラシル、6-アミノ-5-(3, 5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-フェニル-3-プロピルウラシル、6-アミノ-3-ベンジル-5-(3, 5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-フェニルウラシルなどを具体的に挙げるることができる。更には、ウラシル環の1位の窒素原子に置換する該基Ar₁にフェニル基を選択するとさらに好ましく、また、該ウラシル環の3位の窒素原子に置換する該基R₁にメチル基を選択すると

5

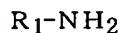
さらに好ましい。

【0015】本発明の上記する一般式(1)で表わす該ウラシル誘導体又はその薬理上許容される塩は、以下の方法により、予めウラシル環の1位の窒素原子に置換する該アリアル基 Ar_1 から構成される下記する一般式(2)で表わすイソシアネートを出発原料とし、3位及び1位の窒素原子に置換を有するウラシル環を合成し、3, 5-ジアルキル-4-ヒドロキシ-安息香酸とアミド結合を形成することで製造できる。

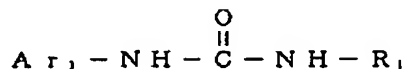
【0016】第1工程 [ウレア誘導体の調製]



(式中、 Ar_1 は、上記の一般式(1)と同じ基を表わす)



(式中、 R_1 は、上記の一般式(1)と同じ基を表わす)

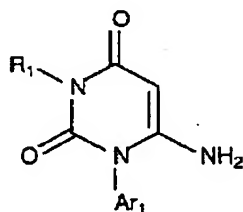


(式中、 Ar_1 、 R_1 は、上記の一般式(1)と同じ基を表わす)

【0018】第2工程 [ウラシル環の形成]

前記の一般式(4)で表わすウレア誘導体にシアノ酢酸を反応させることにより、下記する一般式(5)で表わす6-アミノウラシル誘導体へ導くことができる。反応は、酸無水物である無水酢酸などの脱水溶媒を溶媒として行うことが適しており、反応温度は、室温から該溶媒が還流する温度の範囲に選ぶことが望ましい。

【化7】



式(5)

(式中、 Ar_1 、 R_1 は、上記の一般式(1)と同じ基を表わす)

【0019】第3工程 [ウラシル環の5位へのアミノ基導入]

一般式(5)で表わす6-アミノウラシル誘導体に亜硝酸ナトリウムを反応させ、ウラシル環の5位にニトロソ基を導入する。更に、該ニトロソ基を水素で還元して、一般式(6)で表わす5, 6-ジアミノウラシル誘導体へ導くことができる。

【化8】

(4)

6

*一般式(2)で表わすイソシアネートと、下記する一般式(3)で表わす該基 R_1 から構成される第一級アミンとを反応させ、下記する一般式(4)で表わすウレア誘導体へ導くことができる。反応温度は、室温から80℃程度の範囲に選ぶことが望ましく、無溶媒或はTHF、1,4-ジオキサン、トルエンなどの非プロトン性溶媒中で反応させるのが適している。

【0017】

【化4】

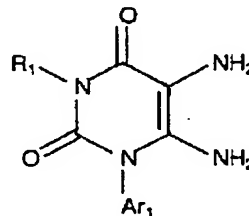
式(2)

※【化5】

式(3)

★【化6】

式(4)



式(6)

(式中、 Ar_1 、 R_1 は、上記の一般式(1)と同じ基を表わす)

【0020】ニトロソ化反応は、水などの溶媒を用い、反応温度を室温から該溶媒が還流する温度の範囲に選択して行なうのが望ましい。また、水素による還元反応は、メタノールなどのアルコール系溶媒を用いて、Pd/Cの存在下で水素ガスを吹き込み行なうことができる。反応温度を室温から該溶媒が還流する温度の範囲に選択して行なうことができるが、好ましくは、70℃程度に加熱して行なう。

【0021】第4工程 [ウラシル環の5位に置換するアミノ基のアシル化]

3, 5-ジアルキル-4-ヒドロキシ-フェニル基 Ar_2 からなる Ar_2-COOH で表わすカルボン酸と塩化チオニルなどを反応させ、対応する Ar_2-COCl で表わす酸クロリドを調製する。一般式(6)で表わす5, 6-ジアミノウラシル誘導体と該酸クロリドとを反応させ、ウラシル環の5位のアミノ基のみがアシル化してなる、一般式(1)で表わす本発明のウラシル誘導体へ導くことができる。

【0022】前記するアシル化の反応は、該酸クロリドと反応し難い溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどの塩素系溶媒、トルエンなどの芳香族炭化水素溶媒、或はN, N-ジメチルホルムアミドなどを用いて行

50

(5)

7

うのが好ましく、反応温度は、室温から該溶媒が還流する温度の範囲に選ぶのが望ましい。

【0023】なお、上記する第1工程～第4工程に述べる一連の工程に従い調製される一般式(1)で表わす本発明のウラシル誘導体においては、該基 Ar_1 、 R_1 、及び R_2 は、それぞれ原料化合物に由来するので、所定の基を導入することができる。また、公知汎用の手段に従い、質量分析スペクトル及び該基 Ar_1 、 R_1 、及び R_2 に特徴的な¹H-NMRスペクトルを測定することにより、容易且つ明確に同定することができる。

【0024】なお、上記する第2工程～第3工程に述べる一連の工程に従い調製される、一般式(6)で表わす5, 6-ジアミノウラシル誘導体の具体的な調製例を、以下に参考例として示す。

【0025】(参考例)

5, 6-ジアミノ-1-フェニル-3-メチルウラシルの調製例

第1工程に従い予めイソシアン酸フェニルとメチルアミンより調製されるN-メチル, N'-フェニル尿素を原料とし、第2工程に従いウラシル環を形成した。N-メチル, N'-フェニル尿素 30g (0.2 M) とシアノ酢酸 18.8g (0.22 M) を 400 ml の溶媒無水酢酸中に溶解し、80℃で2時間加熱する。溶媒無水酢酸を減圧留去した後、水 200 ml を加えて、氷冷する。次に、2N NaOH水溶液 220 ml を加え、2時間攪拌を続けた。析出する固体状の生成物を濾別する。この固体状の生成物を、水洗、メタノール洗浄後、乾燥して6-アミノ-3-メチル-1-フェニルウラシル 33g を得た。N-メチル, N'-フェニル尿素に対する収率は76%であった。

【0026】得られた6-アミノ-3-メチル-1-フェニルウラシル 24 g (0.11 M) とNaOH 2.8 g (70 mmol) を 110 ml の水に溶かした液に、亜硝酸ナトリウム水溶液 (9.5 g / 80 ml) を滴下した。更に、0℃で酢酸 13 ml を滴下し加えて、室温に戻した後、2時間攪拌を続けた。析出する固体状の生成物を濾別し、水洗、エタノール洗浄し、乾燥すると6-アミノ-3-メチル-5-ニトロ-1-フェニルウラシル 27g が得られた。6-アミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに対する収率は99%であった。

【0027】この6-アミノ-3-メチル-5-ニトロ-1-フェニルウラシル 0.25 g と5% Pd/C 20 mg をメタノール 50 ml に加え、水素ガス置換し2.5時間70℃で攪拌した。熱時濾過した濾液より、溶媒メタノールを留去すると5, 6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシル 0.2g が得られた。6-アミノ-3-メチル-5-ニトロ-1-フェニルウラシルに対する収率は86%であった。

【0028】なお、上記する参考例の操作に準じて、調製される一般式(7)で表わす5, 6-ジアミノウラシル

8

ル誘導体は、必要に応じて更に精製を加えた後、上記する第4工程に供するのが望ましい。

【0029】なお、本発明において、該ウラシル誘導体化合物の薬理的に許容される塩の好適な例として、薬理的に許容される酸との塩などを例示できる。薬理的に許容される酸として、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、臭化水素塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などを例示できる。また、該ウラシル誘導体化合物に、フェノール性のヒドロキシル基が存在するので、そのナトリウム塩或はカリウム塩なども薬理的に許容される塩の好適な例となる。

【0030】下記すIV型アレルギー、及びI型アレルギーそれぞれを抑制する効果を検証する試験例の結果に示される如く、本発明のウラシル誘導体は、経口投与において、I型及びIV型のアレルギーの双方に良好な薬効を有する。故に、IV型アレルギーの寄与が大きいI型のアレルギー又はI型とIV型の混合型アレルギーに対して、有用なアレルギー疾患の治療薬に用いることができる。具体的には、喘息や皮膚炎、鼻炎など炎症の症状を示すアレルギー疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、喘息を伴う気管支収縮など症状、更には、臓器移植時に起きる移植片対宿主病(GVHD)などのアレルギー性疾患をも抑制、軽減することに用いる治療剤、特に、経口投与治療剤に有望である。加えて、分子量の小さな、非ステロイド化合物であるので、ステロイドに特有の、感染症、骨粗しょう症など多岐にわたる重篤な副作用がなく、長期の連用にも好ましい治療薬になる。

【0031】上記する一般式(1)で表わされる本発明の新規なウラシル誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬は、特に、喘息を伴う気管支収縮の治療剤、アトピー性皮膚炎の治療剤、アレルギー疾患の治療剤、或は移植片対宿主病の治療剤として用いる際には、通常カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤として投与するのが最も合目的である。なお、注射剤として、静注、動注、又は筋注により投与することもできる。これらの製剤は薬理学的、製剤学的に許容される添加物を加えて、常法により製造することができる。経口剤では、賦形剤(D-マンニトール、乳糖、デンプルなど)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース等)、結合剤(ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などの製剤用成分が使用され、所望する剤形とされる。また、注射剤では、溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩など)、等張化剤、pH調節剤などの製剤用成分が使用される。

【0032】本発明のウラシル誘導体化合物の患者への投与量は、性別、年齢、個々の患者の症状により、適宜選定されるものであるが、通常成人の場合、1日量とし

9

て1~100 mg/kg 程度に選ぶとよい。

【0033】以下、実施例により本発明のウラシル誘導体化合物及びその製造方法を具体的に説明する。

【0034】

【実施例1】

6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-3-メチル-1-フェニルウラシル

4-ヒドロキシ-3,5-ジブチル安息香酸 12.5g (50 mM) をクロロホルム 80ml に溶解させる。この溶液に、クロル化剤 SOCl_2 10 ml をクロロホルム20 ml に溶解させた液を滴下し、3時間還流加熱する。その後、反応溶液より溶媒クロロホルムを減圧留去すると、4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリドが得られる。

【0035】上記する参考例に従い調製される5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシル 0.24g (1 mM) を 15 ml のクロロホルムに溶解し、ピリジン 1 mlを加える。この液に、0℃冷却下、4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリド 0.4g (1.5 mM) を溶かしたクロロホルム溶液を滴下する。次いで、徐々に室温に戻し、2時間還流加熱する。その後、反応溶液より溶媒クロロホルムを減圧留去し、残渣をヘキサンで洗浄する。ショートカラムを通し、エーテル洗浄後乾燥すると、白色結晶の生成物を回収した。この生成物は、下記する $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び質量分析スペクトルを与え、目的化合物の6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-3-メチル-1-フェニルウラシルであることが確認され、収量は 0.3g で、5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに対する収率は、79%であった。

【0036】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm ; 1.42(18H, s ; $2 \times \text{t-Bu}$), 3.15(3H, s ; N-CH_3), 5.90(2H, brs ; $-\text{NH}_2$), 7.33-7.75(8H, m ; $-\text{C}_6\text{H}_2-$ + $\text{N-C}_6\text{H}_5$), 8.79(1H, brs ; $-\text{NH-CO-}$)

Mass (m/z) : 464 (M+)

【0037】

【実施例2】

6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルウラシル

上記する参考例に準じて、予め4-フルオロフェニルイソシアン酸とメチルアミンより調製されるN-メチル, N'-(4-フルオロフェニル)尿素を原料とし、シアノ酢酸と反応させウラシル環を形成した。得られる6-アミノ-3-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-ウラシルを亜硝酸ナトリウムを用いて、ウラシル環の5位にニトロソ基を導入し、更にニトロソ基を水素ガスで還元して、5,6-ジアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルウラシルを調製した。

(6)

10

【0038】5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに換えて5,6-ジアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルウラシルを用い、実施例1の操作に準じて4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリドと反応させ、淡黄色結晶の生成物を回収した。この生成物は、下記する $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び質量分析スペクトルを与え、目的化合物の6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルウラシルであることが確認された。(収率71%)

【0039】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 1.41(18H, s ; $2 \times \text{t-Bu}$), 3.15(3H, s ; N-CH_3), 6.03(2H, brs ; $-\text{NH}_2$), 7.37-7.41(4H, m ; $\text{N-C}_6\text{H}_4$), 7.73(2H, s ; $-\text{C}_6\text{H}_2-$), 8.75(1H, brs ; $-\text{NH-CO-}$)

Mass (m/z) : 482 (M+)

【0040】

【実施例3】

6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ウラシル

上記する参考例に準じて、予め4-メチルフェニルイソシアン酸とメチルアミンより調製されるN-メチル, N'-(4-メチルフェニル)尿素を原料とし、シアノ酢酸と反応させウラシル環を形成した。得られる6-アミノ-1-(4-メチルフェニル)-3-メチルウラシルを亜硝酸ナトリウムを用いて、ウラシル環の5位にニトロソ基を導入し、更にニトロソ基を水素ガスで還元して、5,6-ジアミノ-1-(4-メチルフェニル)-3-メチルウラシルを調製した。

【0041】5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに換えて5,6-ジアミノ-1-(4-メチルフェニル)-3-メチルウラシルを用い、実施例1の操作に準じて4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリドと反応させ、淡黄色結晶の生成物を回収した。この生成物は、下記する $^1\text{H-NMR}$ スペクトル及び質量分析スペクトルを与え、目的化合物の6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ウラシルであることが確認された。(収率71%)

【0042】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 1.46(18H, s ; $2 \times \text{t-Bu}$), 2.39(3H, s ; $\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 3.15(3H, s ; N-CH_3), 5.87(2H, brs ; $-\text{NH}_2$), 7.29(4H, dd ; $\text{N-C}_6\text{H}_4$), 7.73(2H, s ; $-\text{C}_6\text{H}_2-$), 8.75(1H, brs ; $-\text{NH-CO-}$)

Mass (m/z) : 478 (M+)

【0043】

【実施例4】

6-アミノ-5-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)カルボキシアミド-1-(4-メトキシフェニル)-3-メチルウラシル

(7)

11

上記する参考例に準じて、予め4-メトキシフェニルイソシアネ酸とメチルアミンより調製されるN-メチル、N'- (4-メトキシフェニル) 尿素を原料とし、シアノ酢酸と反応させウラシル環を形成した。得られる6-アミノ-1- (4-メトキシフェニル) -3-メチルウラシルを亜硝酸ナトリウムを用いて、ウラシル環の5位にニトロソ基を導入し、更にニトロソ基を水素ガスで還元して、5,6-ジアミノ-1- (4-メトキシフェニル) -3-メチルウラシルを調製した。

【0044】5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに換えて5,6-ジアミノ-1- (4-メトキシフェニル) -3-メチルウラシルを用い、実施例1の操作に準じて4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリドと反応させ、淡黄色結晶の生成物を回収した。この生成物は、下記する¹H-NMRスペクトル及び質量分析スペクトルを与え、目的化合物の6-アミノ-5- (3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル) カルボキシアミド-1- (4-メトキシフェニル) -3-メチルウラシルであることが確認された。(収率40%)

【0045】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm ; 1.47(18H, s ; 2 × t-Bu), 3.39(3H, s ; N-CH₃), 3.87(3H, s ; O-CH₃), 5.33(2H, brs ; -NH₂), 5.63(1H, s ; -OH), 7.16(4H, dd ; N-C₆H₄), 7.72(2H, s ; -C₆H₂-), 7.92(1H, brs ; -NH-CO-)

Mass (m/z) : 494(M⁺)

【0046】

【実施例5】

6-アミノ-5- (3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル) カルボキシアミド-1-フェニル-3-プロピルウラシル

上記する参考例に準じて、予めイソシアネ酸フェニルとプロピルアミンより調製されるN-プロピル、N'-フェニル尿素を原料とし、シアノ酢酸と反応させウラシル環を形成した。得られる6-アミノ-1-フェニル-3-プロピルウラシルを亜硝酸ナトリウムを用いて、ウラシル環の5位にニトロソ基を導入し、更にニトロソ基を水素ガスで還元して、5,6-ジアミノ-1-フェニル-3-プロピルウラシルを調製した。

【0047】5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに換えて5,6-ジアミノ-1-フェニル-3-プロピルウラシルを用い、実施例1の操作に準じて4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリドと反応させ、淡黄色結晶の生成物を回収した。この生成物は、下記する¹H-NMRスペクトル及び質量分析スペクトルを与え、目的化合物の6-アミノ-5- (3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル) カルボキシアミド-1-フェニル-3-プロピルウラシルであることが確認された。(収率86%)

【0048】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm ; 0.85(3H, t ; -

12

CH₂-CH₂-CH₃), 1.42(18H, s ; 2 × t-Bu), 1.55(2H, m ; -CH₂-CH₂-CH₃), 3.73(2H, m ; -CH₂-CH₂-CH₃), 5.88(2H, s ; -NH₂), 7.33-7.74(7H, m ; N-C₆H₅ + -C₆H₂-), 8.79(1H, brs ; -NH-CO-)

Mass (m/z) : 492(M⁺)

【0049】

【実施例6】

6-アミノ-3-ベンジル-5- (3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル) カルボキシアミド-1-フェニルウラシル

上記する参考例に準じて、予めイソシアネ酸フェニルとベンジルアミンより調製されるN-ベンジル、N'-フェニル尿素を原料とし、シアノ酢酸と反応させウラシル環を形成した。得られる6-アミノ-3-ベンジル-1-フェニルウラシルを亜硝酸ナトリウムを用いて、ウラシル環の5位にニトロソ基を導入し、更にニトロソ基を水素ガスで還元して、3-ベンジル-5,6-ジアミノ-1-フェニルウラシルを調製した。

【0050】5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに換えて3-ベンジル-5,6-ジアミノ-1-フェニルウラシルを用い、実施例1の操作に準じて4-ヒドロキシ-3,5-ジブチルベンゾイルクロリドと反応させ、淡黄色結晶の生成物を回収した。この生成物は、下記する¹H-NMRスペクトル及び質量分析スペクトルを与え、目的化合物の6-アミノ-3-ベンジル-5- (3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル) カルボキシアミド-1-フェニルウラシルであることが確認された。(収率99%)

【0051】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm ; 1.41(18H, s ; 2 × t-Bu), 4.97(2H, s ; -CH₂-C₆H₅), 6.01(2H, s ; -NH₂), 7.29-7.75(13H, m ; -CH₂-C₆H₅ + -C₆H₂- + N-C₆H₅), 8.84(1H, brs ; -NH-CO-)

Mass (m/z) : 540(M⁺) 次に、生物活性に関する実施例をあげて本発明の効果を説明する。

【0052】

【実施例7】

塩化ピクリル誘発IV型アレルギーに対する抑制効果

本発明のウラシル誘導体がIV型アレルギーに対する抑制効果を有することを検証する目的で、IV型アレルギーのモデルである塩化ピクリル誘発アレルギー反応を抑制する効果を、下記する方法により試験した。

【0053】(試験方法) 6週令雄性ICR系マウスの腹部を剃毛し、7% 塩化ピクリルのアセトン溶液 0.1 ml を該腹部上皮に塗布して感作する。1週間後、1% 塩化ピクリルのオリーブ油溶液 5 μl づつを、左耳介の両側に塗布し、アレルギー反応を惹起する。所定の用量の被験物質を、0.5% CMC-Na溶液に懸濁して、該惹起直後、及び惹起後16時間経過時の通合2回、経口投与する。惹起前及び惹起後24時間経過時に、左耳介の厚さを測定する。

(8)

13

【0054】前記する惹起後24時間経過時の左耳介の厚さと惹起前の厚さを算出し、厚さ増加量とする。参照群として、0.5% CMC-Na溶液のみを経口投与する個体群を用い、厚さ増加量の参照値とした。各被験物質の各用量における抑制率は、厚さ増加量が零の時に抑制率100%とし、厚さ増加量が前記参照値と等しい時に抑制率0%と定義して、それぞれ算出した。本試験で得られた結果の一部を表1に示す。なお、陽性対照化合物として、プレドニゾロンを投与した結果も併せて表1に示す。

* 10

被験物質	投与量(mg/kg)	抑制率 (%)
実施例1の化合物	10	54
	100	1
実施例2の化合物	3	38
	10	16
実施例3の化合物	10	33
	100	18
実施例4の化合物	10	35
実施例5の化合物	10	19
	100	8
実施例6の化合物	10	43
(陽性対照化合物)		
プレドニゾロン	10	77

【0057】

【実施例8】

48時間PCA反応に対する抑制効果

本発明のウラシル誘導体がI型アレルギーに対する抑制効果を有することを検証する目的で、I型アレルギーのモデルであるPCA反応を抑制する効果を、下記する方法により試験した。

【0058】(試験方法) 8週令雄性Wistar系ラットの背部皮下に50倍に希釈したDNP-Ascariis抗血清(力価64倍) 0.1mlづつを2箇所免疫する。免疫の48時間経過後に、DNP-Ascariis抗原1mgを含む0.5%エバンスブルー溶液1mlを足静脈より投与し、PCA反応を惹起する。惹起の30分後に放血致死させ、免疫箇所呈する青円部を切り取る。該免疫箇所より色素を酢エチで抽出し、漏出した色素量を測定する。なお、被験物質は0.5% CMC-Na溶液に懸濁して、所定の用量を惹起30分前に ※ 40

被験物質	投与量(mg/kg)	抑制率 (%)
実施例1の化合物	3	33
	30	49
(陽性対照化合物)		
トラニラスト	100	66

【0062】上記するIV型アレルギーのモデルである塩化ピクリル誘発アレルギー反応を抑制する効果を検証する試験の結果、及び前記するI型アレルギーのモデルであるPCA反応を抑制する効果を検証する試験の結果より、本発明のウラシル誘導体はI型及びIV型のアレ

14

* 【0055】表1に示す結果より、本発明のウラシル誘導体は塩化ピクリル誘発アレルギー反応を抑制する効果を有することが判る。また、その効果は、陽性対照化合物のプレドニゾロンと同じ程度の用量において、比較し得る抑制効果が見られることが判る。即ち、IV型アレルギーに対する治療薬として、プレドニゾロンと比較し得る薬効を示すことが判る。

【0056】

【表1】

※経口投与する。

【0059】参照群として、0.5% CMC-Na溶液のみを経口投与する個体群を用い、漏出した色素量の参照値とした。各被験物質の当該用量における抑制率は、漏出した色素量が零の時に抑制率100%とし、前記参照値と等しい時に抑制率0%と定義して、それぞれ算出した。本試験で得られた結果の一部を表2に示す。なお、陽性対照化合物として、トラニラストを投与した結果も併せて表2に示す。

【0060】表2に示す結果より、本発明のウラシル誘導体はPCA反応を抑制する効果を有することが判る。また、その効果は、陽性対照化合物のトラニラストより少ない用量において、比較し得る抑制効果が見られることが判る。即ち、I型アレルギーに対する治療薬として、トラニラストと比較し得る薬効を示すことが判る。

【0061】

【表2】

ルギーに大別される広範囲のアレルギー疾患、特に、IV型アレルギーの寄与が大きいI型のアレルギー又はI型とIV型の混合型アレルギーに対して、有用なアレルギー疾患の治療薬となり得ることが判る。具体的に、喘息や皮膚炎、鼻炎など炎症の症状を示すアレルギー

50

(9)

15

一疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、喘息を伴う気管支収縮など症状、更には、臓器移植時に起きる移植片対宿主病（GVHD）などのアレルギー性疾患をも抑制、軽減することに用いる治療剤に有望と考えらる。

【0063】

【実施例9】

毒性試験の例

本発明のウラシル誘導体の毒性を、下記する方法により試験した。6週令雄性SDラットに対して、被験物質を0.5% CMC-Na溶液に懸濁して、用量 1.00 mg/kg を1日1回、2週間にわたって継続し経口投与した。投与開始前、並びに投与中の各日、体重の測定を行った。所*

実施例1の化合物	100mg
ステアリン酸マグネシウム	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2mg
ポリエチレングリコール6000	0.5mg
乳糖	残部
一錠当りの総重さ	200mg

【0066】

【発明の効果】本発明のウラシル誘導体は、I型及びIV型のアレルギーのそれぞれを抑制する生理活性を有するので、I型或はIV型のアレルギーに大別される広範囲のアレルギー疾患の治療に用いて、有効な治療剤となる。また、本発明のウラシル誘導体は、非ステロイドであり、分子量も小さい化合物であるので、ステロイドに見られる多岐にわたる副作用の影響が軽微で、長期間の投与、継続的な服用において適するアレルギー疾患の治

16

* 定量の血液を投与期間終了の翌日採血し、血液検査を行い、又採取した尿検査を実施した。実施例1の化合物を投与した例では、投与期間中の死亡は見られず、又体重推移、血液検査、尿検査において、異常は見られなかった。

【0064】

【実施例10】

製剤例

下記する表3の処方に従い、実施例1の化合物を有効成分とする錠剤を製造する。

【0065】

【表3】

療剤となる利点を有する。特に、IV型アレルギーの寄与が大きいI型のアレルギー又はI型とIV型の混合型アレルギーに対して、有用なアレルギー疾患の治療薬となり、具体的には、喘息や皮膚炎、鼻炎など炎症の症状を示すアレルギー疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、喘息を伴う気管支収縮など症状、更には、臓器移植時に起きる移植片対宿主病（GVHD）などのアレルギー性疾患を抑制、軽減することに用いる経口剤として、上記する利点が顕著となる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

A61K 31/505

識別記号

ADA

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72)発明者 後藤 祐三

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社
ジャパンエナジー内

(72)発明者 佐藤 英晴

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社
ジャパンエナジー内

(72)発明者 小原 郁博

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社
ジャパンエナジー内

***** Welcome to STN International *****

=> FILE WPIDS

=> E JP08027121/PN

E3 1 --> JP08027121/PN

=> S E3

L1 1 JP08027121/PN

=> D L1 ALL

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 1996-141924 [15] WPIDS Full-text

DNC C1996-044684

TI Novel anti-allergic uracil derivs. - useful as alternatives to steroidal drugs.

DC B02

PA (NIHA) JAPAN ENERGY CORP

CYC 1

PI JP 08027121 A 19960130 (199615)* 9 C07D239-54 <—

ADT JP 08027121 A JP 1994-187934 19940719

PRAI JP 1994-187934 19940719

IC ICM C07D239-54

ICS A61K031-505

AB JP 08027121 A UPAB: 19960417

Uracil derivs. of formula (I) and their salts are new. Ar1 = opt. subst. Ph; R1 = lower alkyl or benzyl; R2 = lower alkyl.

An isocyanate Ar1-N=C=O is condensed with an amine R1-NH2 to give a urea, which is reacted with cyanoacetic acid to give a 6-aminouracil derivative Nitrosation at the 6-position followed by its reduction gives a 5,6-diaminouracil, which is selectively acylated with activated 3,5-dialkyl-4-hydroxybenzoic acid derivative (e.g. acyl chloride) to give (I).

USE - (I) are useful as anti-allergic drugs (claimed).

ADVANTAGE - (I) is active against not only type I but also type IV, it is a good alternative to steroidal drugs. Dwg. 0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B07-D12; B14-G02A

=> FILE CA

=> E JP08027121/PN

E3 1 --> JP08027121/PN

=> S E3

L2 1 JP08027121/PN

=> D L2 ALL

L2 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 124:317200 CA Full-text

ED Entered STN: 29 May 1996

TI Preparation and formulation of uracil derivatives as allergy inhibitors

IN Isobe, Yoshiaki; Katagiri, Toshimasa; Umezawa, Junko; Goto, Juzo; Sato, Hideharu; Obara, Ikuhiro

PA Japan Enajii Kk, Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 9 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07D239-54

ICS A61K031-505

CC 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))

Section cross-reference(s): 1, 63

FAN. CNT 1

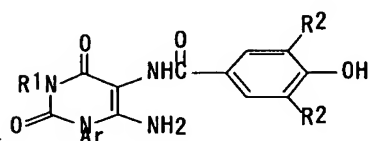
	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 08027121	A2	19960130	JP 1994-187934	19940719 <—
PRAI	JP 1994-187934		19940719		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 08027121	ICM	C07D239-54
	ICS	A61K031-505

OS MARPAT 124:317200

GI



AB The title compds. I [Ar = (un)substituted phenyl; R1 = alkyl, etc.; R2 = alkyl] are claimed.
I [R1 = methyl; R2 = butyl; Ar = phenyl] (II) (preparation given) at 10 mg/kg gave 54% inhibition of picryl chloride-induced allergy in mice, vs. 77% inhibition by prednisolone at 10 mg/kg. II at 30 mg/kg gave 49% inhibition of the passive cutaneous anaphylaxis in rats, vs. 66% inhibition by tranilast at 100 mg/kg.

ST uracil prepn allergy inhibitor

IT Allergy inhibitors

(preparation of uracil derivs. as allergy inhibitors)

IT 176370-44-8P 176370-45-9P 176370-46-0P 176370-47-1P 176370-48-2P
176370-49-3P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(preparation of uracil derivs. as allergy inhibitors)

IT 74-89-5, Methylamine, reactions 100-46-9, Benzylamine, reactions
103-71-9, Phenyl isocyanate, reactions 107-10-8, Propylamine, reactions
372-09-8, Cyanoacetic acid 622-58-2, 4-Methylphenyl isocyanate
1195-45-5, 4-Fluorophenyl isocyanate 5416-93-3, 4-Methoxyphenyl
isocyanate 25058-05-3

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of uracil derivs. as allergy inhibitors)

IT 772-55-4P 1007-36-9P, N-Methyl-N'-phenylurea 1467-21-6P 1932-38-3P
19369-30-3P 19677-96-4P 19873-46-2P 21260-49-1P 42212-19-1P,
6-Amino-3-methyl-1-phenyluracil 50786-93-1P 53681-52-0P 72702-75-1P
76562-56-6P 76562-58-8P 76562-66-8P 117740-75-7P 176370-50-6P
176370-51-7P 176370-52-8P 176370-53-9P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of uracil derivs. as allergy inhibitors)

=> D COS